



## (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108498495 A

(43)申请公布日 2018.09.07

(21)申请号 201810698779.7

A61K 45/06(2006.01)

(22)申请日 2015.11.06

A61P 9/10(2006.01)

(30)优先权数据

62/076594 2014.11.07 US

(62)分案原申请数据

201580072224.6 2015.11.06

(71)申请人 约翰·霍普金斯大学

地址 美国马里兰州

申请人 纳崔泰制药有限公司

(72)发明人 P·A·坎波基亚罗 D·哈特曼

(74)专利代理机构 北京泛华伟业知识产权代理

有限公司 11280

代理人 郭广迅 李渤

(51)Int.Cl.

A61K 31/16(2006.01)

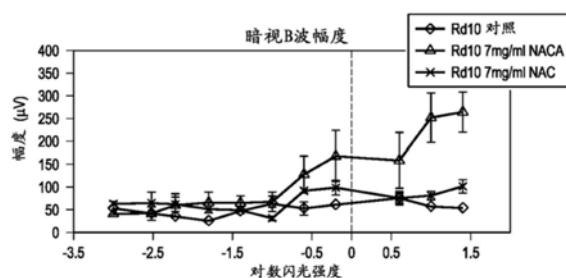
权利要求书2页 说明书12页 附图11页

(54)发明名称

使用N-乙酰半胱氨酸酰胺治疗视网膜色素变性

(57)摘要

本发明包括用于治疗人视网膜色素变性的方法,其包括给予该人治疗有效量的N-乙酰半胱氨酸酰胺(NACA)。根据实施方案,本发明提供用于治疗动物视网膜色素变性的方法,其包括给予该动物治疗有效量的N-乙酰半胱氨酸酰胺(NACA)。



1. 一种用于治疗哺乳动物视网膜色素变性的方法,其包括给予所述哺乳动物治疗有效量的N-乙酰半胱氨酸酰胺(NACA)。

2. 权利要求1所述的方法,其中NACA在药学上可接受的载体中提供或与药学上可接受的载体一起提供。

3. 权利要求1所述的方法,其中NACA经眼内、视网膜下、玻璃体内、口服、静脉内、肌内、髓内、鞘内、心室内、经皮、皮下、腹膜内、鼻内、肠内、局部、舌下或直肠给予。

4. 权利要求1所述的方法,其中NACA以约0.5至150mg/Kg的日剂量给予。

5. 权利要求1所述的方法,其中NACA每天给予两次或三次。

6. 权利要求1所述的方法,其中NACA与第二活性剂一起给予。

7. 权利要求1所述的方法,其中NACA与第二活性剂一起给予,所述第二活性剂选自以下至少一种:抗坏血酸、半胱氨酸盐酸盐、硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸钠、抗坏血酸棕榈酸酯、丁基羟基茴香醚(BHA)、丁基羟基甲苯(BHT)、卵磷脂、没食子酸丙酯、 $\alpha$ -生育酚、柠檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨醇、酒石酸或磷酸。

8. 权利要求1所述的方法,其中所述给予的剂量为100、150、150、300、333、400、500、600、700、750、800、900、1,000、2,500、5,000、7,500或10,000mg/剂。

9. 权利要求1所述的方法,其中NACA通过小片、胶囊、片剂、泡腾剂、双重释放、混合释放、药囊、散剂或液体口服递送。

10. 权利要求1所述的方法,其中预防性地给予NACA以预防视网膜色素变性。

11. 权利要求1所述的方法,其中所述治疗有效量优选地是指在选自2周、1个月、2个月、3个月、6个月、1年、2年或5年中的至少一种的限定时间段内,与未治疗的对照受试者相比,使夜间视力丧失、整体视力丧失、视野丧失中的至少一种降低至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或更多的治疗剂的量。

12. 权利要求1所述的方法,其中所述哺乳动物为人。

13. 一种用于治疗视网膜色素变性的方法,其包括:

确定需要治疗视网膜色素变性的人;和

给予所述人足以治疗视网膜色素变性的治疗有效量的N-乙酰半胱氨酸酰胺(NACA)。

14. 权利要求13所述的方法,其中NACA在药学上可接受的载体内提供或与药学上可接受的载体一起提供。

15. 权利要求13所述的方法,其中NACA经眼内、视网膜下、玻璃体内、口服、静脉内、肌内、髓内、鞘内、心室内、经皮、皮下、腹膜内、鼻内、肠内、局部、舌下或直肠给予。

16. 权利要求13所述的方法,其中NACA以约0.5至150mg/Kg的日剂量给予。

17. 权利要求13所述的方法,其中NACA每天给予两次或三次。

18. 权利要求13所述的方法,其中NACA与第二活性剂一起给予,所述第二活性剂选自以下至少一种:抗坏血酸、半胱氨酸盐酸盐、硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸钠、抗坏血酸棕榈酸酯、丁基羟基茴香醚(BHA)、丁基羟基甲苯(BHT)、卵磷脂、没食子酸丙酯、 $\alpha$ -生育酚、柠檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨醇、酒石酸或磷酸。

19. 权利要求13所述的方法,其中所述给予的剂量为100、150、150、300、333、400、500、

600、700、750、800、900、1,000、2,500、5,000、7,500或10,000mg/剂。

20. 权利要求13所述的方法,其中NACA通过小片、胶囊、片剂、泡腾剂、双重释放、混合释放、药囊、散剂或液体口服递送。

21. 权利要求13所述的方法,其中预防性地给予NACA以预防视网膜色素变性。

22. 权利要求13所述的方法,其中所述治疗有效量优选地是指在选自2周、1个月、2个月、3个月、6个月、1年、2年或5年中的至少一种的限定时间段内,与未治疗的对照受试者相比,使夜间视力丧失、整体视力丧失、视野丧失中的至少一种降低至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或更多的治疗剂的量。

## 使用N-乙酰半胱氨酸酰胺治疗视网膜色素变性

[0001] 本申请是2015年11月6日申请的PCT国际申请PCT/US2015/059589于2017年7月3日进入中国国家阶段的、申请号为201580072224.6且发明名称为“使用N-乙酰半胱氨酸酰胺治疗视网膜色素变性”的发明专利申请的分案申请。

### [0002] 发明背景

[0003] 视网膜色素变性(RP)是用于遗传性视网膜变性的遗传异质群组的术语。表现可以限于眼部,或眼部表现可以是综合征的部分,其中最常见的是尤塞氏综合症(Usher's Syndrome),其中耳聋伴有视网膜疾病。在每例障碍中,引发事件是导致视杆细胞光感受器死亡的突变,最初导致夜盲症。视杆细胞是视网膜中氧的主要消耗者,视杆细胞的损失导致外层视网膜中组织氧水平升高。这激活了NADPH氧化酶,导致细胞溶质中超氧自由基的累积,并且还增加超氧自由基在视锥细胞的线粒体中的产生。过量的超氧自由基压制超氧化物歧化酶1和2(SOD1和SOD2)并且引起链反应,由此产生其他自由基,包括一些甚至比超氧自由基更具破坏性的自由基,如羟自由基和过氧亚硝酸根。自由基攻击蛋白、脂质和DNA,引起特异性修饰,其表明氧化损伤已发生。对脂质的氧化损伤产生脂质氢过氧化物,其分解形成4-羟基壬烯醛、丙二醛(MDA)和丙烯醛。氧化损伤对蛋白的最常见的修饰是形成羰基加合物。这些氧化损伤的标志物,如MDA或羰基加合物的测量实现了对在组织中已发生的氧化损伤的量的定量评估。这些修饰可以破坏大分子的功能,并且虽然有内源性修复过程,但它们被严重的氧化应激压制,导致细胞功能降低,并最终导致细胞凋亡。在视杆细胞从光感受器层消除后,外层视网膜中的氧化应激严重,并且导致视锥细胞逐渐死亡,通常从视锥细胞密度低的视网膜赤道部开始,然后向外周和向后扩散。视锥细胞死亡的向后扩散导致视野缩小,并最终形成中央视岛(island of vision),其消除导致失明。

[0004] RP的临床症状包括通常在血管周围的视网膜中的色素变化,并被表征为“骨针状色素沉着”、视网膜血管收缩和视盘苍白。谱域光学相干层析成像可以显示在光感受器细胞损失区域中视网膜变薄并且有分裂,在外核层可以看到损伤。视野测试显示视野缩小,并且视网膜电图显示a波和b波幅度减小。

[0005] 目前,已批准的疗法未阻止疾病的进展或恢复视力。治疗方法仅限于通过阳光防护和维生素A补充来减缓变性过程,治疗并发症(白内障和黄斑水肿),并帮助患者应对失明的社会和心理冲击。尽管阿格斯II型(Argis II)视网膜假体系统在2013年被FDA批准为用于治疗患有严重RP的成年人的植入装置,但其仅产生光的感觉,从而帮助患者识别物体和人的位置或运动;该装置不改善病情。基于下述在动物模型中的研究,NACA能够在体内治疗RP。

[0006] 本发明人之前已经发现,熟知的硫醇抗氧化剂N-乙酰半胱氨酸(NAC)减少视锥细胞死亡并在RP模型中保留视锥功能。N-乙酰基-L-半胱氨酸(NAC)是熟知的含巯基的抗氧化剂,已经被FDA批准作为对乙酰氨基酚中毒的解毒剂,并已在临床上使用超过50年,其针对的适应症包括产生过量和/或粘稠的粘液的呼吸道病症的粘膜溶解治疗、预防放射性显影剂诱导的肾毒性、治疗环磷酰胺诱导的出血性膀胱炎以及减少精神分裂症和躁郁症两者的症状。NAC的有效性主要是归因于其将细胞外胱氨酸(cysteine)还原为半胱氨酸并作为疏

基的来源的能力。然而,NAC的使用已经受到几个缺点的限制,最重要的是低膜透性和口服制剂<10%的全身生物利用度。蛋白质的二硫键和NAC在肠粘膜和内腔中的脱乙酰作用可能是NAC低口服生物利用度的最大因素。

[0007] 因此,对用于治疗视网膜色素变性的新的组合物和方法仍然存在需求。

#### [0008] 发明概述

[0009] 根据实施方案,本发明提供了用于治疗动物视网膜色素变性的方法,其包括给予所述动物治疗有效量的N-乙酰半胱氨酸酰胺(NACA)。在一个方面,NACA在药学上可接受的载体中提供或与药学上可接受的载体一起提供。在另一个方面,NACA经眼内、视网膜下、玻璃体内、口服、静脉内、肌内、髓内、鞘内、心室内、经皮、皮下、腹膜内、鼻内、肠内、局部、舌下或直肠给予。在另一个方面,NACA以约0.5至150mg/Kg的日剂量给予。在另一个方面,NACA每天给予两次或三次。在另一个方面,NACA与第二活性剂一起给予,所述第二活性剂选自以下至少一种:抗坏血酸、半胱氨酸盐酸盐、硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸钠、抗坏血酸棕榈酸酯、丁基羟基茴香醚(BHA)、丁基羟基甲苯(BHT)、卵磷脂、没食子酸丙酯、 $\alpha$ -生育酚、柠檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨醇、酒石酸或磷酸。在另一个方面,给予剂量为100、150、150、300、333、400、500、600、700、750、800、900、1,000、2,500、5,000、7,500或10,000mg/剂。在另一个方面,给予剂量为0.1-0.25、0.1-0.4、0.35-0.5、0.5-1、1-2、1-3、1-4、1-5、1-2.5、2.5-3.5、4-6、5-8、6-9、7-10克/剂。在另一个方面,NACA通过小片、胶囊、片剂、泡腾剂、双重释放、混合释放、药囊、散剂或液体口服递送。在另一个方面,预防性地给予NACA以预防视网膜色素变性。在另一个方面,所述动物为人。

[0010] 根据另一个实施方案,本发明包括用于治疗视网膜色素变性的方法,其包括:确定需要治疗视网膜色素变性的人;和给予所述人足以治疗视网膜色素变性的治疗有效量的N-乙酰半胱氨酸酰胺(NACA)。在一个方面,NACA在药学上可接受的载体内提供或与药学上可接受的载体一起提供。在另一个方面,NACA经眼内、视网膜下、玻璃体内、口服、静脉内、肌内、髓内、鞘内、心室内、经皮、皮下、腹膜内、鼻内、肠内、局部、舌下或直肠给予。在另一个方面,NACA以约0.5至150mg/Kg的日剂量给予。在另一个方面,NACA每天给予两次或三次。在另一个方面,NACA与第二活性剂一起给予,所述第二活性剂选自以下至少一种:抗坏血酸、半胱氨酸盐酸盐、硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸钠、抗坏血酸棕榈酸酯、丁基羟基茴香醚(BHA)、丁基羟基甲苯(BHT)、卵磷脂、没食子酸丙酯、 $\alpha$ -生育酚、柠檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨醇、酒石酸或磷酸。在另一个方面,给予剂量为100、150、150、300、333、400、500、600、700、750、800、900、1,000、2,500、5,000、7,500或10,000mg/剂。在另一个方面,给予剂量为0.1-0.25、0.1-0.4、0.35-0.5、0.5-1、1-2、1-3、1-4、1-5、1-2.5、2.5-3.5、4-6、5-8、6-9、7-10克/剂。在另一个方面,NACA通过小片、胶囊、片剂、泡腾剂、双重释放、混合释放、药囊、散剂或液体口服递送。在另一个方面,预防性地给予NACA以预防视网膜色素变性。

#### [0011] 附图简述

[0012] 为了更全面地了解本发明的特征和优点,现在参考本发明的详细描述以及附图,其中:

[0013] 图1A至1E是显示在保护视网膜功能方面,7mg/ml NACA比7mg/ml NAC提供更好的作用的图表。

[0014] 图2至2L是显示在保护视锥细胞存活方面,7mg/ml NACA比7mg/ml NAC提供更好的

作用的显微照片。图2M是显示视锥细胞存活的图表。

[0015] 图3A至3E是显示在保护视网膜功能方面,7mg/ml NACA比20mg/ml NAC提供更好的作用的图表。

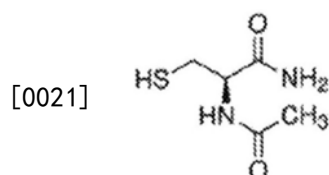
[0016] 图4A至4L是显示在保护视锥细胞存活方面,7mg/ml NACA比20mg/ml NAC具有更好的作用的显微照片。图4M是显示视锥存活的图表。

[0017] 发明详述

[0018] 尽管在下面详细讨论了本发明的各种实施方案的形成和使用,但是应当理解,本发明提供了可以在多处具体上下文中体现的许多适用的发明构思。本文所讨论的具体实施方案仅仅是说明形成和使用本发明的具体方式,而不限制本发明的范围。

[0019] 视网膜色素变性(“RP”)包括一大组遗传性视力障碍,其引起视网膜感光细胞的进行性丧失,导致严重的视力损害,并且经常导致不能治愈的失明。RP的最常见的形式是视锥-视杆营养不良,其中首要症状是夜盲症,其次是在日光下周边视野的进行性丧失,在数十年后最终导致失明。作为常见的病理学,视杆光感受器早期死亡,而光不敏感的、形态改变的视锥光感受器存活更久。

[0020] N-乙酰基-L-半胱氨酸酰胺(NACA),也被称为(R)-2-(乙酰基氨基)-3-巯基-丙酰胺、N-乙酰基-L-半胱氨酸酰胺或乙酰基半胱氨酸酰胺,具有以下结构:



[0022] N-乙酰半胱氨酸酰胺(NACA),N-乙酰基-L-半胱氨酸(NAC)的酰胺形式,充当NAC的载体。

[0023] 目前,已批准的疗法未阻止疾病的进展或恢复视力。治疗方法仅限于通过防护阳光和补充维生素A来减缓变性过程,治疗并发症(白内障和黄斑水肿),并帮助患者应对失明的社会和心理冲击。尽管阿格斯II型(Argis II)视网膜假体系统在2013年被FDA批准为用于治疗患有严重RP的成年人的植入装置,但其仅产生光的感觉,从而帮助患者识别物体和人的位置或运动;该装置未改善病情。基于下述动物模型中的研究,NACA能够在体内治疗RP。

[0024] 谷胱甘肽(GSH)是在所有哺乳动物组织中存在的三肽,c-L-谷氨酰基-L-半胱氨酸-甘氨酸。它具有几个重要功能,包括亲电子物质的解毒、清除ROS、保持蛋白质的硫醇状态以及维生素C和E的还原形式的再生。GSH是哺乳动物细胞中主要的非蛋白硫醇;因此,它对于维持细胞内氧化还原平衡和蛋白的基本硫醇状态是必不可少的。此外,还需要一些抗氧化酶如谷胱甘肽过氧化物酶的作用。

[0025] 细胞内GSH水平由产生和损失之间的平衡来确定。产生来自从头合成和通过GSSG还原酶由GSSG再生GSH。一般来说,GSSG还原酶系统具有足够的能力将所有细胞内GSH维持在还原状态,因此通过加强该途径能够获得的收获很少。细胞内GSH的主要损失来源是转运到细胞外。细胞内GSH水平范围为1-8mM,而细胞外水平仅为数 $\mu$ M;这样大的浓度梯度基本上排除了GSH转运到细胞中,并且一旦被转移到细胞外,就被 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶快速降解。GSH转运体的抑制理论上可以升高细胞内GSH水平,但由于转运体对GSH不是特异性的,并且

其抑制可以导致其他氨基酸和肽的失衡,因此有潜在的问题。因此,细胞内GSH水平主要通过合成的改变来调节。

[0026] GSH通过以下两个需要ATP的酶促步骤在基本上所有细胞的细胞溶质中合成:L-谷氨酸+L-半胱氨酸+ATP[→] $\gamma$ -谷氨酰基-L-半胱氨酸+ADP+Pi和 $\gamma$ -谷氨酰基-L-半胱氨酸+L-甘氨酸+ATP[→]GSH+ADP+Pi。第一反应是限速的并且由谷氨酸半胱氨酸连接酶(GCL, EC 6.3.2.2)催化。GCL由73Kd重催化亚基(GCLC)和30Kd修饰亚基(GCLM)组成,其由不同的基因编码。GCLC通过GSH的非变构竞争性抑制( $K_i=2.3\text{mM}$ )以及通过L-半胱氨酸的可用性调节。GCLC针对谷氨酸的表观 $K_m$ 为1.8mM,并且细胞内谷氨酸浓度大约高10倍,以使谷氨酸不受限制,但针对半胱氨酸的 $K_m$ 为0.1-0.3mM,接近其细胞内浓度。第二反应由GSH合酶(GS, EC 6.3.2.3)催化,其为118Kd并且由两个相同的亚基组成。虽然认为GS在正常条件下在GSH合成的调节中不重要,但其在压力条件下可能起作用,这是由于响应手术创伤,GSH水平和GS活性降低,而GCL活性不变。此外,与仅有GCLC表达升高相比,GCLC和GS二者的表达升高产生更高水平的GSH。为了使增加合成酶的作用最大化,必需提供升高水平的半胱氨酸。在培养的神经元中,90%的半胱氨酸摄取通过钠依赖性兴奋性氨基酸转运体(EAAT)系统发生。有五种EAAT,并且神经元的半胱氨酸摄取主要通过EAAT3发生,EAAT3更通常地被称为兴奋性氨基酸载体-1(EAAC1)。在正常情况下,大多数EAAC1在ER中并且仅当激活时才易位到质膜。该易位通过谷氨酸转运体相关蛋白3-18(GTRAP3-18)负调节,并且GTRAP3-18的抑制使神经元中的GSH水平升高。因此,半胱氨酸的内化给GSH合成造成了困难,但幸运的是,即使在不存在激活的EAAC1的情况下,其也可以通过容易进入细胞的N-乙酰半胱氨酸(NAC)绕过。全身给予的NAC进入CNS,提高GSH水平,并在神经退行性障碍中提供益处,在神经退行性障碍中氧化应激是发病机制的重要部分。本发明人已证明,口服给予的NAC在RP模型中促进视锥细胞的长期存活。

[0027] 必须保护所有细胞区室免受氧化损伤,包括细胞质、线粒体和细胞核。本发明人先前已经进行了解毒反应性氧物质的酶的基因转移,但该方法需要细胞质中的两种酶和线粒体中的两种酶的表达。相比之下,本发明仅使用细胞溶质中的两种酶的表达为所有细胞区室提供了保护,这是因为GSH能够遍及整个细胞扩散。

[0028] NAC用于对乙酰氨基酚过量的治疗,以140mg/kg的剂量作为负荷剂量,接着每4小时以70mg/kg达到17个剂量,在负荷剂量后4小时开始。在临床研究中,NAC已经口服给予,400至1000mg,每天一次,以及200至600mg,每天三次。然而,在人体内600mg的口服剂量之后,NAC迅速被吸收,然后迅速被清除。据报道,NAC的血浆半衰期为2.5小时,给予后10-12小时检测不到NAC。在吸收期间,NAC被迅速代谢为半胱氨酸,其是谷胱甘肽的直接前体。基于这一证据,包括NACA是NAC的前体和/或载体,预期NACA将在体内与NAC作用相似。然而,本发明人证明NACA与NAC在用于RP的治疗方面作用非常不同。

[0029] 根据实施方案,本发明提供了用于预防、改善或治疗受试者的与氧化应激相关的疾病或病症的方法,包括给予治疗有效量的NACA以增加在受试者的组织中表达的谷胱甘肽的量。

[0030] 如本文所使用的,“活性氧物质(active oxygen species)”或“反应性氧物质(reactive oxygen species)”理解为一个或两个电子转移,产生超氧化物、具有 $\text{O}_2^-$ 形式的阴离子、或具有式 $\text{O}_2^{2-}$ 的过氧化物阴离子或包含O-O单键的化合物,例如过氧化氢和脂质过

氧化物。这样的超氧化物和过氧化物是高反应性的,并且可以对细胞成分如蛋白、核酸和脂质造成损伤。

[0031] “药剂”在本文中被理解为治疗活性化合物或潜在治疗活性化合物,例如抗氧化剂。药剂可以是先前已知的或未知的化合物。如本文所使用的,药剂通常不是基于细胞的化合物,然而,药剂可以包括生物治疗剂,例如,肽或核酸治疗剂,例如siRNA、shRNA、细胞因子、抗体等。

[0032] 如本文所使用的,“改善”或“治疗”理解为是减少或降低特定疾病或病症的至少一种体征、症状、适应症或作用的含义。例如,视网膜色素变性(RP)的改善或治疗可以是减少、延迟或消除RP的一种或多种体征或症状,包括但不限于,夜间视力降低、整体视力降低、视野减小、视网膜的一个或多个象限中的视锥细胞密度降低、视网膜特别是外核层变薄、暗视或明视视网膜电流图(ERG)上的a波或b波幅度减小;或任何其他临床上可接受的疾病状态或进展的指标。改善和治疗可以要求单独或与其他治疗剂和干预联合给予多于一种剂量的药剂。改善或治疗不要求治愈疾病或病症。

[0033] 如本文使用的“抗氧化剂”理解为能够减缓或防止其他分子氧化的分子。氧化是将电子从物质转移至氧化剂的化学反应。这样的反应可以由超氧化物阴离子或过氧化物促进或产生超氧化物阴离子或过氧化物。氧化反应可以产生自由基,其启动破坏细胞的链反应。抗氧化剂通过去除自由基中间体来终止这些链反应,并通过自身氧化抑制其他氧化反应。因此,抗氧化剂通常为还原剂,如硫醇、抗坏血酸或多酚。抗氧化剂包括但不限于, $\alpha$ -生育酚、抗坏血酸、锰(III)四(4-苯甲酸)卟啉、 $\alpha$ -硫辛酸和n-乙酰半胱氨酸。

[0034] 如本文所使用的“共同给予”理解为给予受试者一种或多种药剂,使得所述药剂在受试者中同时存在并且是有活性的。共同给予不要求制备药剂的混合物或同时给予药剂。

[0035] 术语“有效量”或“有效剂量”是指产生预期的药理、治疗或预防结果的药剂的量。药理学有效量导致疾病或病症的一种或多种体征或症状或疾病、或病症的进展的改善,或导致疾病或病症的消退。例如,治疗有效量优选是指在例如2周、1个月、2个月、3个月、6个月、1年、2年、5年或更长的限定时间段内,与未治疗的对照受试者相比,使夜间视力丧失、整体视力丧失、视野丧失降低至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或更多的治疗剂的量。可能需要多于一种的剂量以提供有效剂量。

[0036] 如本文所使用的,术语“有效”和“有效性”包括药理有效性和生理安全性。药理有效性是指治疗在患者中产生希望的生物作用的能力。生理安全性是指由给予治疗产生的细胞、器官和/或生物体水平的毒性或其他不良生理作用(通常称为副作用)的水平。另一方面,术语“无效”表示,至少在非分层群体中,甚至在不存在有害作用的情况下,治疗也不提供足够的在治疗上有用的药理作用。(这种治疗可能在可以由表达谱或多种表达谱确定的亚组中是无效的。)”不太有效”意味着治疗产生治疗上显著较低水平的药理学有效性和/或治疗上更高水平的不良生理作用,如肝脏毒性较大。

[0037] 因此,关于药物的给予,“有效对抗”疾病或病症的药物是指以临床上适宜的方式给予对至少统计学显著部分的患者产生有益作用,如症状改善、治愈、疾病体征或症状减轻、生命延长、生活质量改善,或对治疗具体类型的疾病或病症熟悉的医师通常认为是积极



的其他作用。

[0038] 本文所使用的“氧化应激相关的眼部障碍”包括但不限于，视网膜色素变性、包括湿性和干性年龄相关性黄斑变性 (AMD) 的黄斑变性、糖尿病视网膜病变、勒伯尔视神经病和视神经炎。

[0039] “过氧化物酶”或“过氧化物代谢酶”是通常催化以下形式的反应的酶的大家族：

[0040]  $\text{ROR}^1 + \text{电子供体} (2\text{e}^-) + 2\text{H}^+ \rightarrow \text{ROH} + \text{R}^1\text{OH}$  对于这些酶中的许多种，最佳底物是过氧化氢，其中每个 R 为 H，但其他的对有机氢过氧化物如脂质过氧化物更有活性。过氧化物酶可以在其活性位点含有血红素辅因子，或氧化还原活性半胱氨酸或硒代半胱氨酸残基。

[0041] 术语“药学上可接受的载体”是本领域公认的，并且包括适用于将本发明的化合物给予哺乳动物的药学上可接受的材料、成分或溶媒。载体包括参与将主体药剂从身体的一个器官或部分携带或运送到身体的另一个器官或部分的液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或包封材料。每种载体必须是“可接受的”，意思是与制剂的其他成分相容，并且对患者无害。例如，用于给予细胞的药学上可接受的载体通常是通过注射递送可接受的载体，并且不包括能够损伤待递送的细胞的药剂如洗涤剂或其他化合物。可以充当药学上可接受的载体的材料的一些实例包括：糖，如乳糖、葡萄糖和蔗糖；淀粉，如玉米淀粉和马铃薯淀粉；纤维素及其衍生物，如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素；黄蓍胶粉；麦芽；明胶；滑石；赋形剂，如可可脂和栓剂蜡；油，如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油；二醇，如丙二醇；多元醇，如甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇；酯，如油酸乙酯和月桂酸乙酯；琼脂；缓冲剂，如氢氧化镁和氢氧化铝；海藻酸；无热原水；等渗盐水；林格氏溶液；乙醇；磷酸盐缓冲溶液；和用于药物制剂中的其它无毒相容物质，特别是优选用于眼内递送的磷酸盐缓冲盐溶液。

[0042] 润湿剂、乳化剂和润滑剂，如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁，以及着色剂、脱模剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和芳香剂，防腐剂和抗氧化剂也可以存在于组合物中。

[0043] 药学上可接受的抗氧化剂的实例包括：水溶性抗氧化剂，如抗坏血酸、半胱氨酸盐酸盐、硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸钠等；油溶性抗氧化剂，如抗坏血酸棕榈酸酯、丁基羟基茴香醚 (BHA)、丁基羟基甲苯 (BHT)、卵磷脂、没食子酸丙酯、 $\alpha$ -生育酚等；和金属螯合剂，如柠檬酸、乙二胺四乙酸 (EDTA)、山梨醇、酒石酸、磷酸等。

[0044] 本发明的制剂包括适用于口服、经鼻、局部、经皮、经颊、舌下、肌肉、腹膜内、眼内、玻璃体内、视网膜下和/或其他肠胃外给予途径的那些。具体的给药途径将尤其取决于要靶向的特定细胞。制剂可以方便地以单位剂量形式存在，并且可以通过药学领域熟知的任何方法制备。可以与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量将通常是产生治疗作用的化合物的量。

[0045] 如本文所使用的，“多个”被理解为是指多于一个。例如，多个是指至少两个、三个、四个、五个或更多个。

[0046] 如本文所使用的“多肽”或“肽”理解为通过共价键（例如肽键）连接的两个或多个独立选择的天然或非天然氨基酸。肽可以包括通过肽键连接的 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20 或更多个天然或非天然氨基酸。如本文所述的多肽包括全长蛋白（例如，完全加工的蛋白）以及较短的氨基酸序列（例如，天然存在的蛋白片段或合成多肽片段）。

[0047] 如本文所使用的,“预防”理解为特别是在易于患上该疾病或障碍的受试者中限制、降低发病率或发病程度,或抑制疾病或病症的至少一种体征或症状的发展。例如,具有基因,如视蛋白基因突变的受试者可能患上RP。有时可以通过具体突变确定疾病的一种或多种症状的发病年龄。预防可以包括RP的一种或多种体征或症状的发作延迟,并且不需要在受试者的整个生命周期内防止该疾病的至少一种体征或症状的出现。预防可能需要给予多于一个剂量的药剂或治疗剂。

[0048] 如本文使用的“小分子”理解为化合物,通常是分子量不超过约1500Da、1000Da、750Da或500Da的有机化合物。在实施方案中,小分子不包括仅包含天然氨基酸和/或核苷酸的多肽或核酸。

[0049] 如本文使用的“受试者”是指活的生物体。在某些实施方案中,活的生物体是动物,在某些优选的实施方案中,受试者是哺乳动物,在某些实施方案中,受试者是家养的哺乳动物或灵长类动物,包括非人灵长类动物。受试者的实例包括人、猴、狗、猫、小鼠、大鼠、牛、马、山羊和绵羊。人受试者也可以称为患者。

[0050] “患有或疑似患有”特定疾病、病症或综合征的受试者具有足够数量的该疾病、病症或综合征的危险因素或呈现足够数量的该疾病、病症或综合征的体征或症状或该疾病、病症或综合征的组合,以使有能力的个体将诊断或怀疑该受试者患有该疾病、病症或综合征。确定患有或疑似患有诸如RP和年龄相关性黄斑变性(AMD)等病症的受试者的方法在本领域技术人员的能力范围内。患有和疑似患有特定疾病、病症或综合征的患者不一定是两个不同的群体。

[0051] 如本文所使用的,“超氧化物歧化酶”理解为将超氧化物歧化成氧和过氧化氢的酶。实例包括但不限于SOD1、SOD2和SOD3。SOD1和SOD3是哺乳动物中存在的含Cu-Zn的超氧化物歧化酶的两种同工型。Cu-Zn-SOD或SOD1存在于细胞内空间中,细胞外SOD(ECSOD或SOD3)主要存在于大多数组织的细胞外基质中。

[0052] 本文所使用的“治疗有效量”是指在单剂量或多剂量给予细胞或受试者时,对延长患有这种障碍的患者的存活能力,减少该障碍的一种或多种体征或症状,防止或延迟等超出在不存在该治疗的情况下所预期的有效的药剂的量。

[0053] 药剂或其它治疗性干预可单独或作为与常规赋形剂,例如药学上可接受的载体混合的药物组合物或治疗性治疗与一种或多种另外的治疗剂或干预组合给予受试者。

[0054] 药剂可以方便地以单位剂型给予,并且可以通过制药领域熟知的任何方法制备,例如,如Remington's Pharmaceutical Sciences(Mack Pub.Co.,Easton,PA,1985)中所述。用于肠胃外给予的制剂可以含有常规赋形剂,如无菌水或盐水,聚亚烷基二醇如聚乙二醇,植物油,氢化萘等。特别地,生物相容的、可生物降解的丙交酯聚合物,丙交酯/乙交酯共聚物或聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物可以是用于控制某些药剂释放的有用的赋形剂。

[0055] 本发明涉及NACA用于治疗RP的用途。在一个实施方案中,本发明包括用于治疗人视网膜色素变性的方法,其包括给予所述人治疗有效量的NACA。在一些实施方案中,NACA在药学上可接受的载体中提供或与药学上可接受的载体一起提供。在其它实施方案中,NACA经眼内、视网膜下、玻璃体内、口服、静脉内、肌内、髓内、鞘内、心室内、经皮、皮下、腹膜内、鼻内、肠内、局部、舌下或直肠给予。

[0056] 应当理解,在给定治疗中使用的活性化合物的实际优选量将根据以下变化:例如

所使用的具体化合物,配制的具体组合物,给药方式和受试者的特征,例如受试者的物种、性别、体重、一般健康状况和年龄。本领域技术人员可以使用根据上述指导方针进行的常规剂量确定试验容易地确定对于给定的给药方案的最佳给药速率。

[0057] 本文提供的范围理解为在该范围内的所有值的简写。

[0058] 如本文所使用的,本发明的实施方案被定义为包括其药学上可接受的衍生物。“药学上可接受的衍生物”意指本发明化合物的任何药学上可接受的盐、酯、酯的盐或其它衍生物,其在给予受者时能够(直接或间接)提供本发明化合物。特别有利的衍生物是当给予哺乳动物这样的化合物时提高本发明的化合物的生物利用度(例如通过使口服给予的化合物更容易地被吸收到血液中、以提高化合物的血清稳定性或降低清除率)或相对于母体物质增强母体化合物向生物区室(例如,脑或淋巴系统)递送的那些。衍生物包括其中增强水溶性或通过肠膜的主动转运的基团附加到本文所述的式的结构的衍生物。

[0059] 可以通过附加的适当官能团来修饰本发明的实施方案以增强选择性生物学性质。这些修饰是本领域已知的,并且包括提高进入给定生物区室(例如血液、淋巴系统、中枢神经系统)的生物渗透、提高口服利用度、增加溶解度以允许通过注射给予,改变代谢和改变排泄速率的那些。本发明的化合物的药学上可接受的盐包括衍生自药学上可接受的无机酸和有机酸以及无机碱和有机碱的那些。适合的酸盐的实例包括乙酸盐、己二酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、丁酸盐、柠檬酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、甲酸盐、富马酸盐、乙醇酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、乳酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、棕榈酸盐(palmoate)、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐和十一酸盐。衍生自适当的碱的盐包括碱金属(例如钠)、碱土金属(例如镁)、铵和N-(烷基)<sub>4+</sub>盐。本发明还预期本文公开的化合物的任何碱性含氮基团的季铵化。水或油溶性或可分散产物可通过这种季铵化获得。

[0060] 本发明的实施方案可以例如经注射、眼内、玻璃体内、视网膜下、静脉内、动脉内、真皮下、腹膜内、肌内或皮下;或口服、经颊、经鼻、经粘膜给予,通过导管直接给予疾病器官,局部给予,或以眼用制剂给予,剂量范围为约0.001至约100mg/kg体重,或根据具体药物的要求,更优选地为0.5-10mg/kg体重。应理解的是,当将化合物直接递送到眼时,诸如体重的考虑对剂量的影响较小。

[0061] 给药的频率将取决于给予的药剂、受试者的疾病或病症的进展以及本领域技术人员已知的其它考虑因素。例如,输送到眼睛或甚至眼睛内的区室的组合物的药代动力学和药效学考虑是不同的,例如,视网膜下空间中的清除率非常低。因此,给药频率可能低至每月一次、每三个月一次、每六个月一次、每年一次、每五年一次或更低。如果将全身施用抗氧化剂与将表达构建体给予视网膜下空间结合进行,则预期抗氧化剂的给药频率将高于表达构建体,例如每天一次或多次,每周一次或多次。

[0062] 给药可以结合监测疾病的一种或多种体征或症状,例如视力、视野、夜间视力等来确定。可以与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量将根据所治疗的宿主和具体给药方式而变化。典型的制剂将包含约1%至约95%的活性化合物(w/w)。供选择地,这样的制剂包含约20%至约80%的活性化合物。可能需要比上述那些更低或更高的剂量。针对任何特定患者的具体剂量和治疗方案将取决于各种因素,包括使用的具体化合物的活性,年龄,

体重,一般健康状况,性别,饮食,给予时间,排泄速率,药物组合物,疾病、病症或症状的严重程度和过程,患者对疾病、病症或症状的处置,和治疗医师的判断。

[0063] 药物组合物可以是无菌注射制剂的形式,例如作为无菌注射用水性或油性混悬剂。可以根据本领域已知的技术使用适合的分散剂或润湿剂(例如,**TWEEN®**80)和助悬剂来配制该混悬剂。无菌注射制剂也可以是在无毒性肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌注射溶液或混悬剂,例如1,3-丁二醇中的溶液。可以使用的可接受的溶媒和溶剂是甘露醇、水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外,无菌的不挥发性油通常用作溶剂或悬浮介质。为了该目的,可以使用任何温和的不挥发性油,包括合成的单甘油酯或甘油二酯。脂肪酸,例如油酸及其甘油酯衍生物可用于制备注射剂,同样的还有天然的药学上可接受的油,例如橄榄油或蓖麻油,特别是其聚氧乙烯化形式。这些油溶液或混悬剂还可以含有长链醇稀释剂或分散剂,或羧甲基纤维素或类似的分散剂,其通常用于药学上可接受的剂型如乳剂和或混悬剂的配方中。其它通常使用的表面活性剂,例如**TWEEN®**或**SPAN®**和/或通常用于制备药学上可接受的固体、液体或其它剂型的其它类似的乳化剂或生物利用度增强剂也可以出于制剂目的使用。

[0064] 在一个或多个实施方案中,NACA以约0.5至150mg/Kg的日剂量给予。在其他实施方案中,NACA每天给予两次或三次。在另一个方面,NACA与第二活性剂一起给予,所述第二活性剂选自抗坏血酸、半胱氨酸盐酸盐、硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸钠等;油溶性抗氧化剂,如抗坏血酸棕榈酸酯、丁基羟基茴香醚(BHA)、丁基羟基甲苯(BHT)、卵磷脂、没食子酸丙酯、 $\alpha$ -生育酚等;和金属螯合剂,如柠檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨醇、酒石酸、磷酸等。

[0065] 在一些实施方案中,NACA的给予剂量为100、150、150、300、333、400、500、600、700、750、800、900、1,000、2,500、5,000、7,500或10,000mg/剂。在另一个方面,给予剂量为0.1-0.25、0.1-0.4、0.35-0.5、0.5-1、1-2、1-3、1-4、1-5、1-2.5、2.5-3.5、4-6、5-8、6-9、7-10克/剂。在另一个方面,NACA经由小片、胶囊、片剂、泡腾剂、双重释放、混合释放、药囊、散剂或液体口服递送。在另一个方面,预防性地给予NACA以预防RP。

[0066] 在另一个实施方案中,本发明包括用于治疗RP的方法,其包括:确定需要治疗视网膜色素变性的人;和给予该人足以治疗RP的治疗有效量的NACA。应理解的是,与上述其他实施方案一样,NACA以约0.5至150mg/Kg的日剂量给予。在另一个方面,NACA每天给予两次或三次。在另一个方面,NACA与如以上公开的第二活性剂一起给予。

[0067] 在另一个方面,NACA的给予剂量为100、150、150、300、333、400、500、600、700、750、800、900、1,000、2,500、5,000、7,500、或10,000mg/剂。在另一个方面,给予剂量为0.1-0.25、0.1-0.4、0.35-0.5、0.5-1、1-2、1-3、1-4、1-5、1-2.5、2.5-3.5、4-6、5-8、6-9、7-10克/剂。在另一个方面,NACA经由小片、胶囊、片剂、泡腾剂、双重释放、混合释放、药囊、散剂或液体口服递送。在另一个方面,预防性地给予NACA以预防RP。

[0068] 如本文所使用的,“易于”或“倾向于”或“易患”特定疾病或病症等是指个体基于遗传、环境、健康和/或其他危险因素比一般群体更可能患上疾病或病症。患上疾病的可能性升高可以是升高约10%、20%、50%、100%、150%、200%或更高。

## 实施例

[0069] 从出生后(P)14天开始,给予rd10<sup>+/+</sup>小鼠正常饮用水(n=6)或含有7mg/ml NACA、

或7mg/ml NAC、或20mg/ml NAC的水(每组n=8)。在P35记录暗视和明视视网膜电流图(ERG)。在P50记录暗视、明视和低背景明视ERG。

[0070] 在P50,在用荧光标记的花生凝集素(PNA)染色的视网膜平台(flat mount)中,在位于距离视神经中心的上部、颞部、下部和鼻部0.5mm处的四个230mm x 230mm(512x 512像素)区域中测量视锥细胞密度。

[0071] 已经发现,在P35,用7mg/ml NACA处理的rd10<sup>+/+</sup>小鼠的平均峰值暗视ERG b波幅度和平均5峰值明视b波幅度均比用7mg/ml NAC处理的rd10<sup>+/+</sup>小鼠的大2倍,以及比对照rd10<sup>+/+</sup>小鼠的大3倍。在P50,NACA处理的小鼠的暗视和明视ERG b波显示比用7mg/ml NAC处理的rd10<sup>+/+</sup>小鼠或对照rd10<sup>+/+</sup>小鼠的大3倍的幅度。图1A至1E是显示在保护视网膜功能方面,7mg/ml NACA比7mg/ml NAC提供更好的作用的图。如图1A至1E所示,测量以下:暗视b波幅度(图1A、1C),明视b波幅度(图1B、1D),和低背景明视b波(图1E)。与NAC-处理的小鼠相比,在NACA-处理的小鼠的4个象限的3个中,视锥细胞密度明显更大,通过使用Dunnett's校正的ANOVA进行多重比较,p<0.0001。图2A至2L是显示在保护视锥细胞存活方面,7mg/ml NACA比7mg/ml NAC提供更好的作用的显微照片。图2M是显示通过在上部、下部、颞部和鼻部区域的视锥细胞密度所衡量的视锥细胞存活的图表。

[0072] 在P35,与用20mg/ml NAC处理的rd10<sup>+/+</sup>小鼠相比,用7mg/ml NACA处理的rd10<sup>+/+</sup>小鼠显示相似的平均峰值暗视ERG b波幅度。NACA处理的小鼠的平均峰值明视20b波幅度比NAC处理的小鼠的高41%(p=0.024),并且二者均比对照的平均峰值明视20b波幅度高3倍。在P50,20mg/ml NAC-或7mg/ml NACA处理的小鼠的平均峰值暗视ERG b波幅度显示比对照组的持续更高的幅度,其中在11个刺激强度中的10个下,NACA-处理的小鼠的平均b波幅度比NAC-处理的小鼠的明显更高。在所有3个刺激强度下,NACA-处理的小鼠与NAC-处理的小鼠相比,平均明视ERG b波幅度高50%,并且比对照高4倍。图3A至3E是显示在保护视网膜功能方面,7mg/ml NACA比20mg/ml NAC提供更好的作用的图表。如图3A至3E所示,测量以下:暗视b波幅度(图3A、3C)、明视b波幅度(图3B、3D)和低背景明视b波(图3E)。与NAC-处理的小鼠相比,在NACA-处理的小鼠的4个象限中的2个中,视锥细胞密度明显更大(图4A至4L)。图4A至4L是显示在保护视锥细胞存活方面,7mg/ml NACA比20mg/ml NAC具有更好的作用的显微照片。图4M是显示通过在上部、下部、颞部和鼻部区域的视锥细胞密度所衡量的视锥细胞存活的图表。

[0073] 令人惊讶的是,在相同的口服剂量下或甚至以相当低的剂量,在rd10<sup>+/+</sup>小鼠中,与NAC相比,NACA5显示出明显更强的视锥细胞功能维持和视锥细胞存活。这是令人惊讶的,因为NACA是NAC的前体,并且预期前体将不会导致显著不同的体内作用。

[0074] 预期就本发明的任何方法、试剂盒、试剂或组合物而言,本说明书中讨论的任何实施方案都可以实施,反之亦然。此外,本发明的组合物可以用于实现本发明的方法。

[0075] 应理解的是,本文描述的具体实施方案以举例说明的方式显示,而不是对本发明的限制。在不脱离本发明的范围的情况下,本发明的主要特征可以用于各种实施方案中。本领域技术人员将认识到或仅使用常规实验就能够确定本文描述的具体过程的多种等同方案。这样的等同方案被认为在本发明的范围内并被权利要求所涵盖。

[0076] 说明书中提及的所有出版物和专利申请显示本发明所属的领域中的技术人员的技术水平。所有出版物和专利申请通过引用并入本文,其程度如同具体地且单独地表明每

个单独的出版物或专利申请通过引用并入。

[0077] 当在权利要求和/或说明书中与术语“包括 (comprising)”联合使用时,词语“一 (a)”或“一 (an)”的使用可以指“一个 (one)”,但其也与“一个或多个”、“至少一个”和“一个或多个”的含义一致。在权利要求中使用术语“或”用来指“和/或”,除非明确指出其仅指代供选择的方案,或供选择的方案是相互排斥的,但本发明支持仅指代供选择的方案和“和/或”的定义。贯穿该申请,术语“约”用来表示这样的值,其包括装置、用于确定该值的方法或研究对象中存在的变化的误差的固有变化。

[0078] 如在本说明书和权利要求 (多项权利要求) 中所使用的,词语“包含 (comprising)” (和包含 (comprising) 的任何形式,如“包含 (comprise)”和“包含 (comprises)”),“具有 (having)” (和具有 (having) 的任何形式,如“具有 (have)”和“具有 (has)”),“包括 (including)” (和包括 (including) 的任何形式,如“包括 (includes)”和“包括 (include)”) 或“含有 (containing)” (和含有 (containing) 的任何形式,如“含有 (contains)”和“含有 (contain)”) 是包括性或开放式的,并且不排除另外的、未列举的要素或方法步骤。在本文提供的任何组合物和方法的实施方案中,“包含 (comprising)”可以被“基本上由……组成 (consisting essentially of)”或“由……组成 (consisting of)”代替。如本文所使用的,术语“基本上由……组成”要求限定的整体 (integer) (多个整体) 或步骤以及不实质上影响要求保护的发明的特性或功能的那些。如本文所使用的,术语“组成 (consisting)”仅用来表示列举的整体 (例如,特征、要素、特性、性质、方法/加工步骤或限定) 或整体 (例如特征 (多个特征)、要素 (多个要素)、特性 (多个特性)、性质 (多个性质)、方法/加工步骤或限定 (多个限定)) 的组的存在。

[0079] 如本文所使用的术语“或其组合”是指在该术语之前的所列举项目的排列和组合。例如,“A、B、C或其组合”旨在包括以下中的至少一种:A、B、C、AB、AC、BC或ABC,并且如果在具体上下文中顺序是重要的,则还包括BA、CA、CB、CBA、BCA、ACB、BAC或CAB。继续该实例,明确包括的是包含一个或多个项目或条目的重复的组合,如BB、AAA、AB、BBC、AAABCCCC、CBBAAB、CABABB等等。技术人员将理解通常在任意组合中的项目或条目的数量没有限制,除非从上下文中显而易见。

[0080] 如本文所使用的,近似的词语例如但不限于“约 (about)”、“基本的 (substantial)”或“基本上 (substantially)”是指这样的情况,当如此修饰时,被理解为不必是绝对的或精确的,而是应考虑为足够接近本领域普通技术人员来确保指明所述情况是存在的。描述可以变化的程度将取决于能够实施并且仍使本领域普通技术人员认识到修饰的特征仍具有未修饰的特征所需要特征和能力的变化的程度。一般地,并且受之前的讨论的限制 (subject to),由近似词如“约 (about)”修饰的本文的数值可以由所述值变化至少  $\pm 1$ 、 $\pm 2$ 、 $\pm 3$ 、 $\pm 4$ 、 $\pm 5$ 、 $\pm 6$ 、 $\pm 7$ 、 $\pm 10$ 、 $\pm 12$  或  $\pm 15\%$ 。

[0081] 此外,提供本文中的章节 (section) 标题是为了与37CFR 1.77中的建议保持一致或以其他方式提供组织的提示。这些标题不应限制或表征可由本发明产生的任何权利要求中阐述的发明 (多项发明)。具体地并且通过实例,虽然标题指的是“发明领域”,但是这样的权利要求不应被该标题下的语言限制以描述所谓的技术领域。此外,“发明背景”部分中的技术描述不应被解释为承认该技术是本发明中的任何发明 (多项发明) 的现有技术。“发明概述”也不被认为是在所公开的权利要求中阐述的发明 (多项发明) 的特征。此外,本发明中

以单数形式对“发明”的任何提及不应被用于争辩在本发明中仅存在单个新颖性点。可以根据由本发明产生的多个权利要求的限制来阐述多个发明,并且这样的权利要求相应地限定了受其保护的发明(多项发明)及其等同方案。在所有情况下,鉴于本发明,这些权利要求的范围应根据其本身的优点来考虑,但不应受到本文所阐述的标题限制。

[0082] 根据本发明,本文公开和要求保护的所有组合物和/或方法可以在没有过度实验的情况下形成和实施。虽然本发明的组合物和方法就优选的实施方案进行描述,但对本领域技术人员将显而易见的是,在不背离本发明的构思、精神和范围的情况下,可以对本文所述的组合物和/或方法和方法的步骤或步骤的顺序施加变化。对本领域技术人员显而易见的所有这样相似的替代和修改被视为在所附权利要求限定的本发明的精神、范围和构思内。

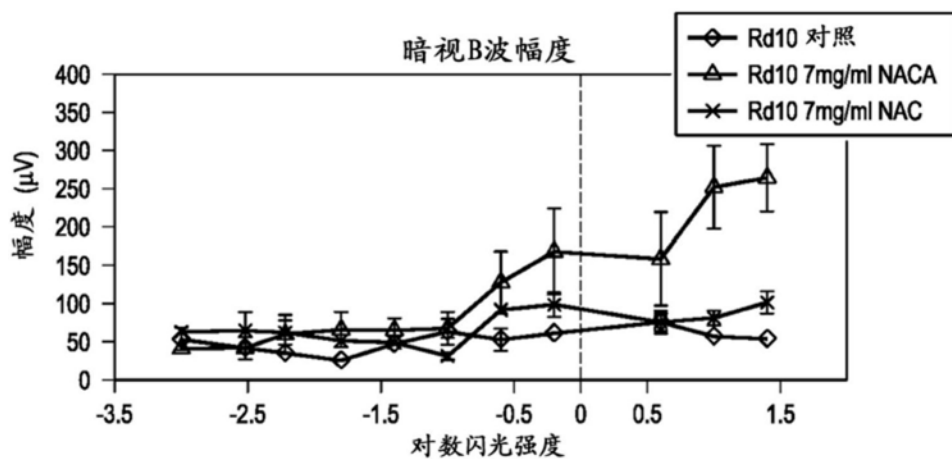


图1A

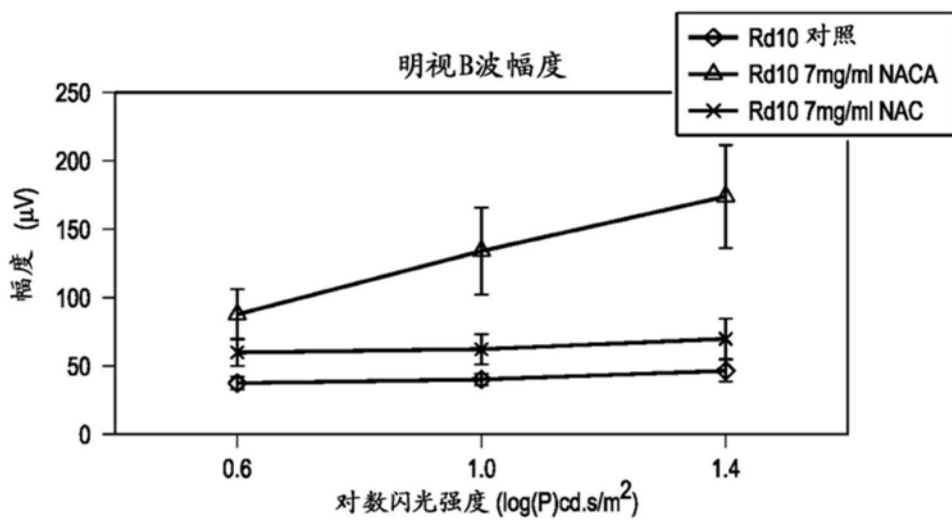


图1B

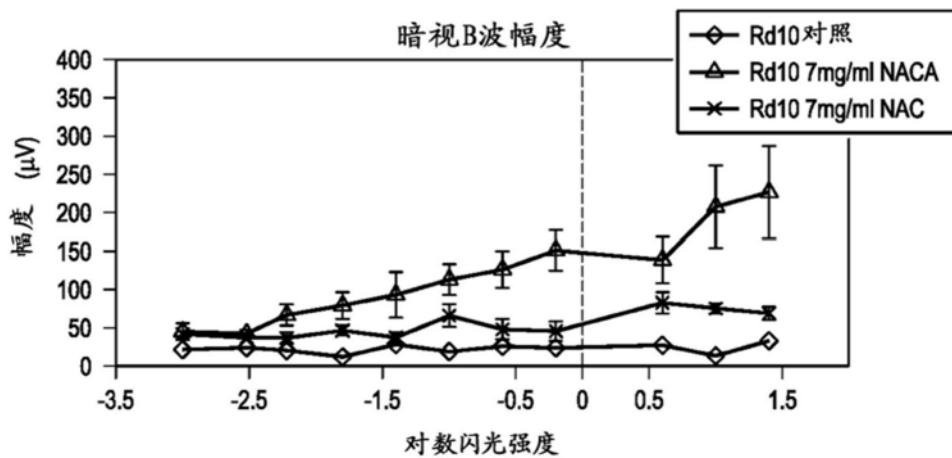


图1C



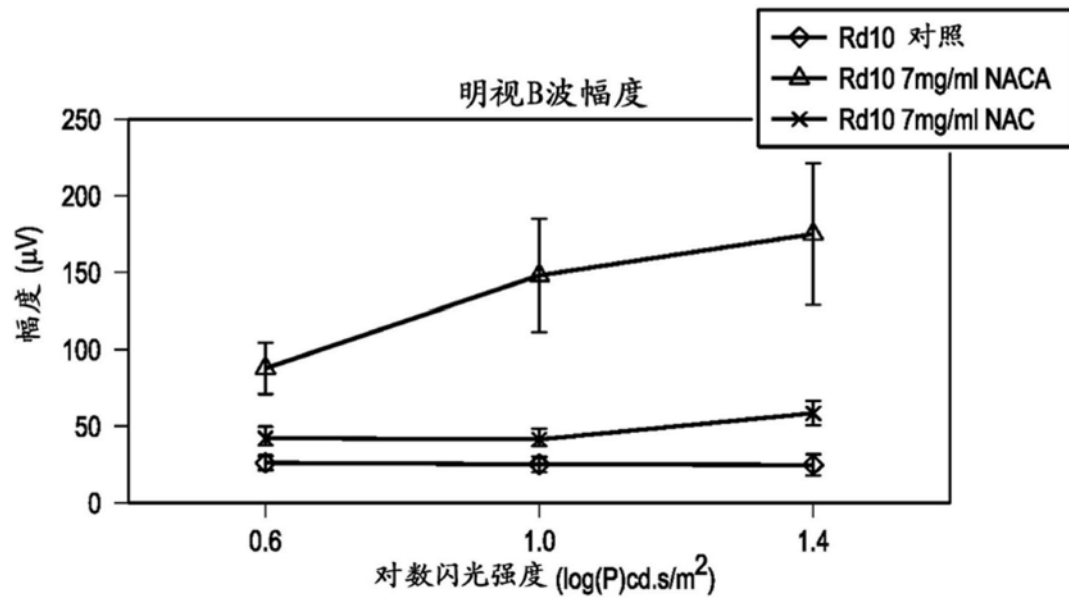


图1D

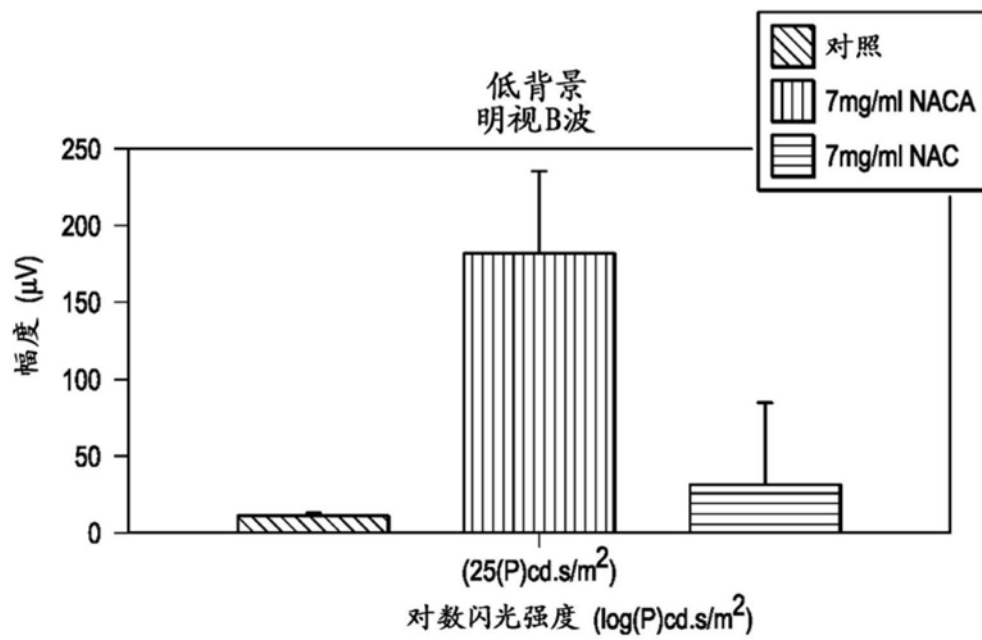


图1E

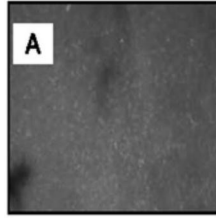


图2A

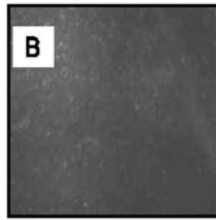


图2B

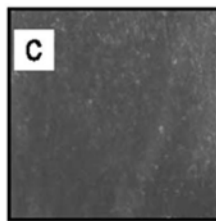


图2C

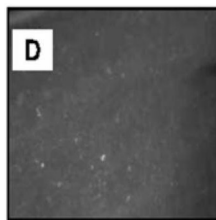


图2D

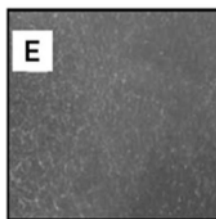


图2E

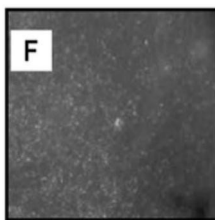


图2F

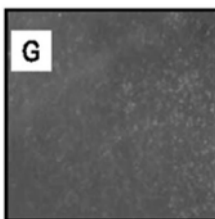


图2G

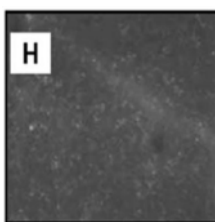


图2H

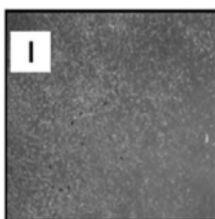


图2I

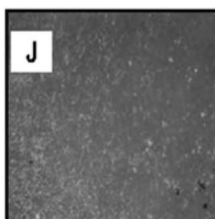


图2J

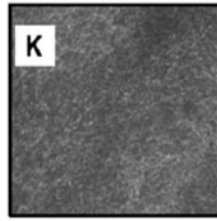


图2K

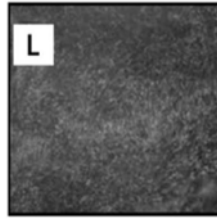


图2L

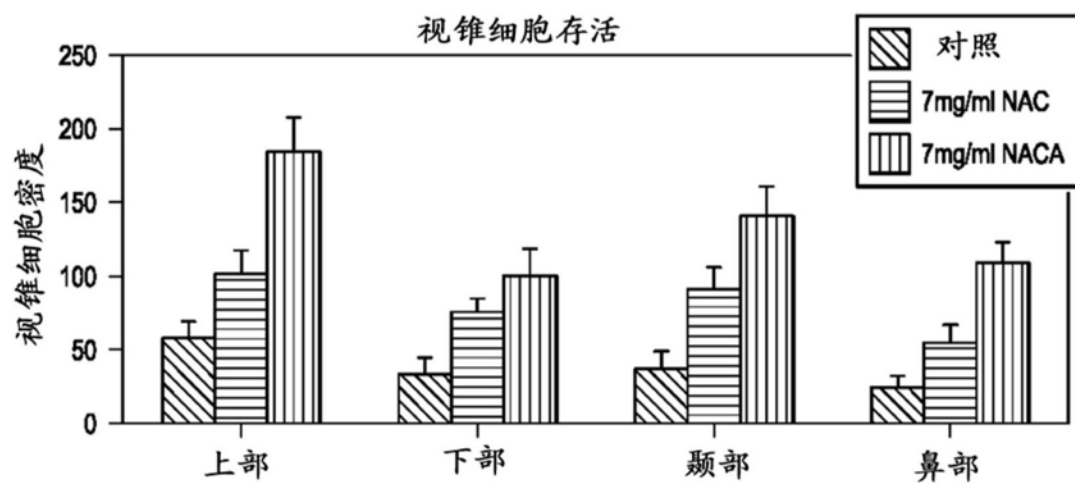


图2M

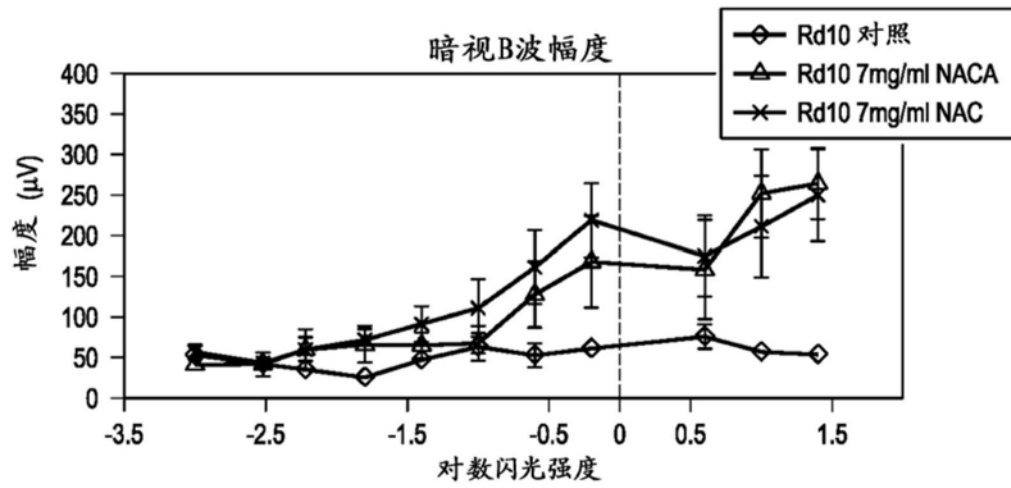


图3A

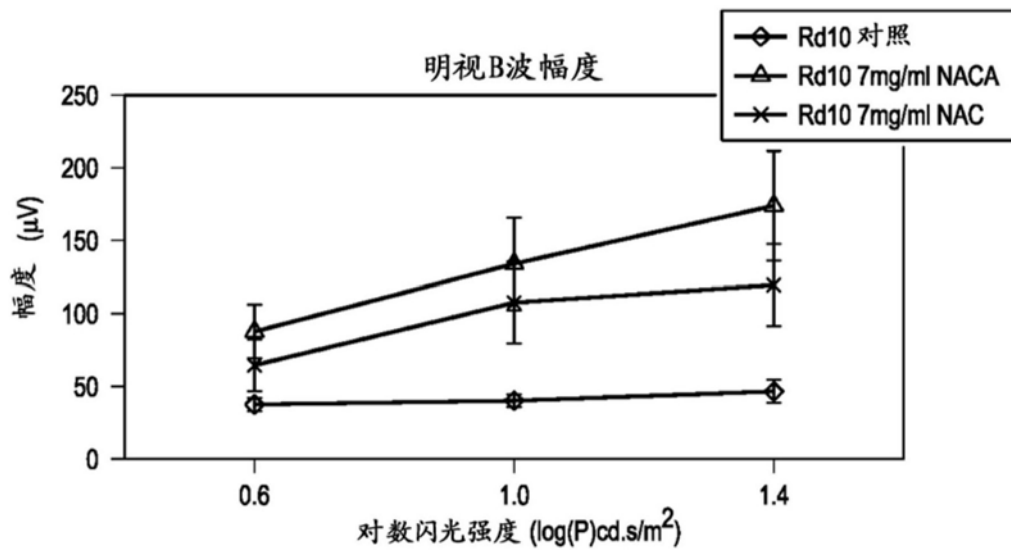


图3B

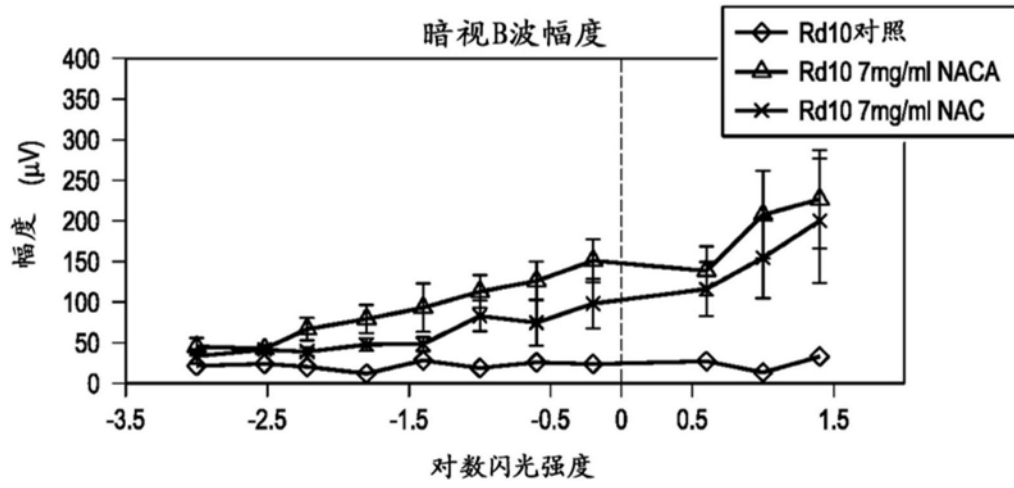


图3C

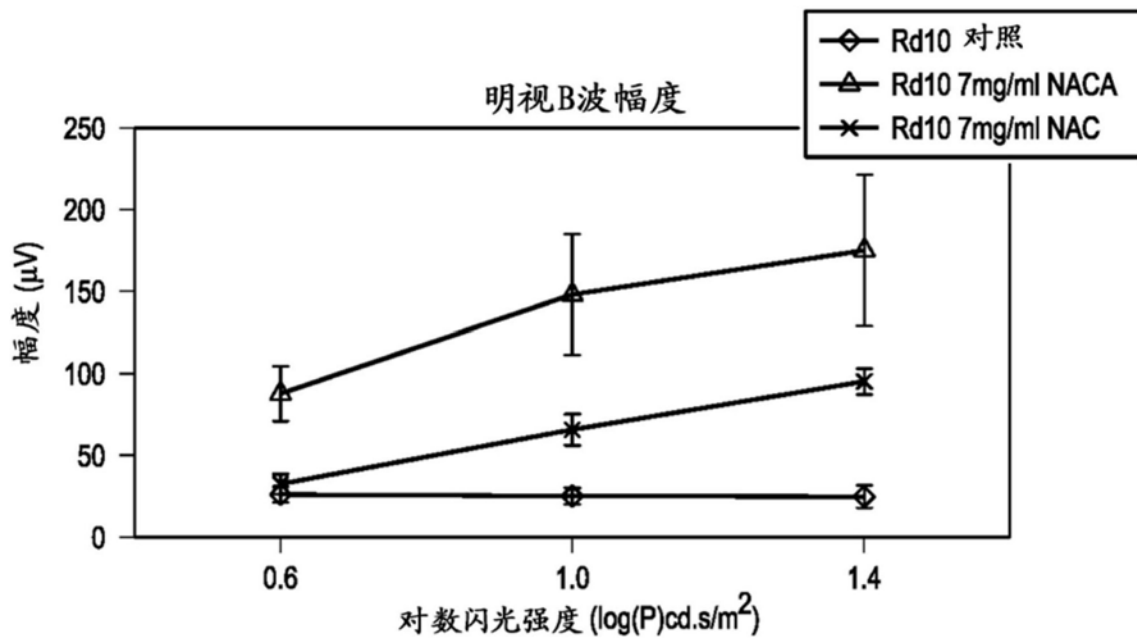


图3D

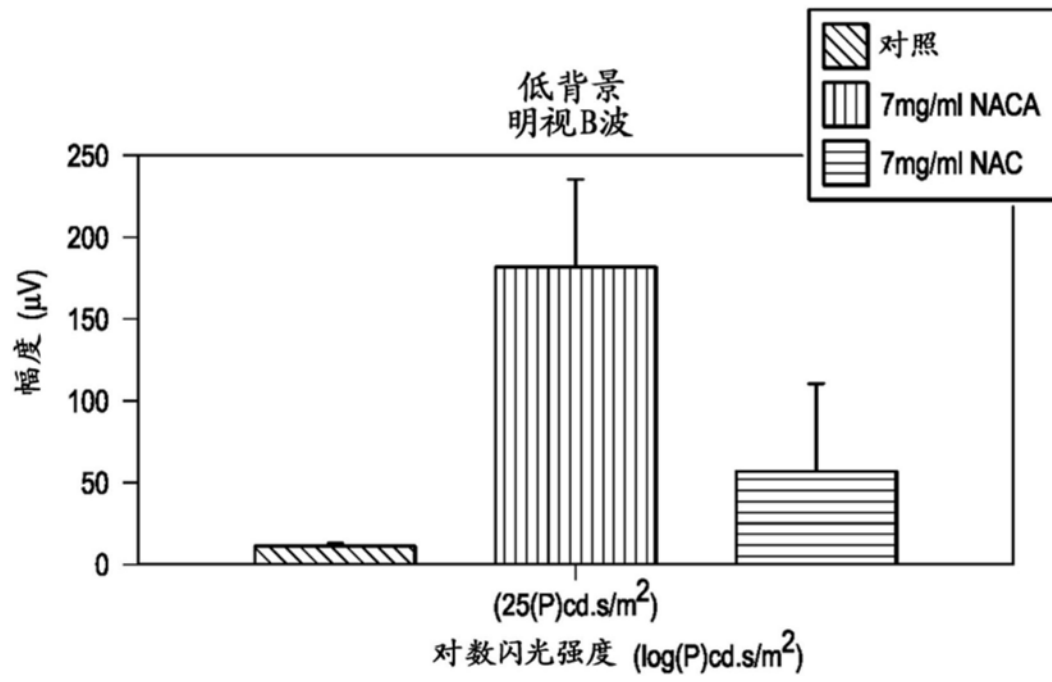


图3E

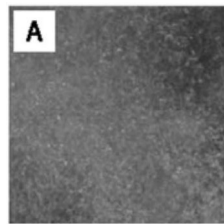


图4A

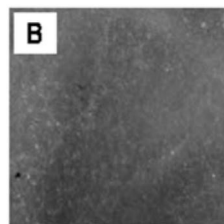


图4B

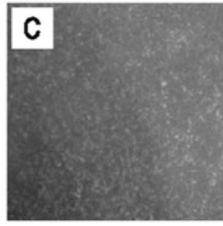


图4C

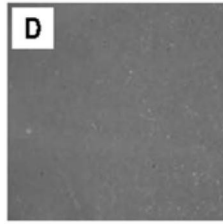


图4D

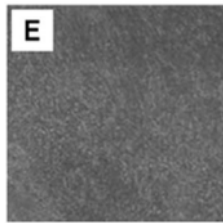


图4E

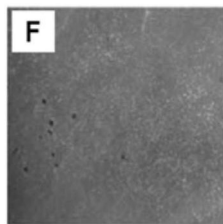


图4F

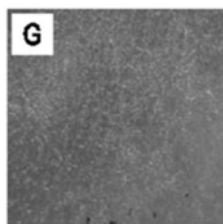


图4G



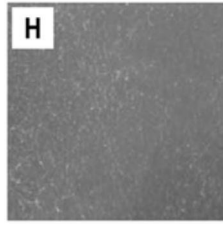


图4H

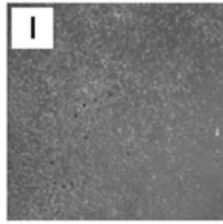


图4I

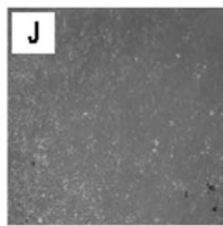


图4J

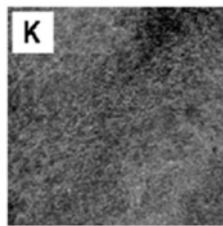


图4K

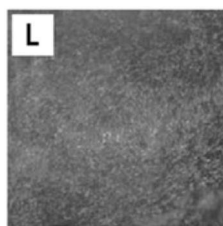


图4L

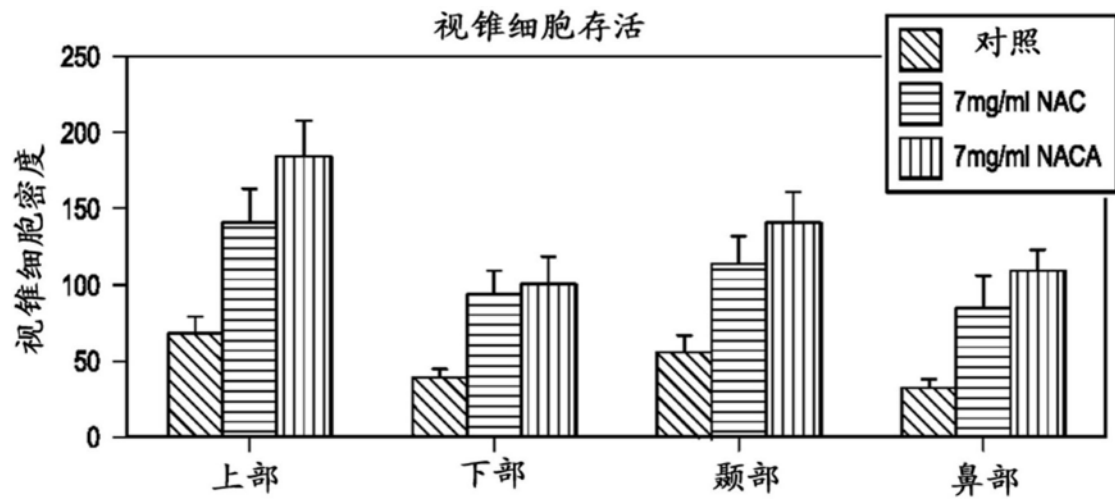


图4M

## **Abstract**

The present invention includes a method for the treatment of retinitis pigmentosa in a human that comprises administering to the human a therapeutically effective amount of N-acetylcysteine amide (NACA). In accordance with an embodiment, the present invention provides a method for the treatment of retinitis pigmentosa in an animal that comprises administering to the animal a therapeutically effective amount of N-acetylcystein amide (NACA).